



⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 21 693 A 1**

⑥ Int. Cl.7:  
**A 61 K 31/445**

⑳ Aktenzeichen: 199 21 693.2  
㉑ Anmeldetag: 12. 5. 1999  
㉒ Offenlegungstag: 16. 11. 2000

DE 199 21 693 A 1

㉑ Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

㉒ Erfinder:  
Pairet, Michel, Dr., 88400 Biberach, DE; Reichl,  
Richard, Dr., 55435 Gau-Algesheim, DE; Walland,  
Alexander, Prof. Dr. Dr., 55218 Ingelheim, DE;  
Bozung, Karl-Heinz, 55127 Mainz, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und  $\beta$ -Mimetika
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und mit  $\beta$ -Sympathomimetika.

DE 199 21 693 A 1

## 1. Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neurtige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von anticholinergisch wirksamen Verbindungen und  $\beta$ -Sympathomimetika.

Aus dem Stand der Technik ist bekannt, daß  $\beta$ -Sympathomimetika sowie Anticholinergika als Bronchospamolytika zur Behandlung des Asthmas und chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen erfolgreich eingesetzt werden können. Stoffe mit  $\beta$ -sympathomimetischer Wirksamkeit – wie z. B. der ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannte Wirkstoff

Formoterol – können bei der Verabreichung am Menschen jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein. Als zentrale Wirkungen können allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen auftreten. Dabei schließt die inhalative Anwendung diese Nebenwirkungen nicht aus, sie sind im allgemeinen jedoch etwas geringer als nach peroraler oder parenteraler Anwendung.

Die Nebenwirkungen der  $\beta$ -Sympathomimetika bei der Anwendung als Asthmamittel beruhen aber vor allem auf dem mehr oder weniger ausgeprägten  $\beta_1$ -stimulierenden Wirkungen am Herzen. Sie erzeugen Tachycardie, Herzklopfen bedingt durch positive Inotropie, Angina-pectoris-artige Beschwerden sowie Arrhythmien [P.T. Ammon (Hrsg.), Arzneimittelnebenwirkungen und -wechselwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, S. 584].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß durch die Kombination eines  $\beta$ -Sympathomimetikums mit einem Anticholinergikum die oben erwähnten Nebenwirkungen deutlich reduziert werden können.

Völlig überraschend konnte dabei ebenfalls gefunden werden, daß sich die bronchospasmolytische Wirkung des Anticholinergikums und des  $\beta$ -Sympathomimetika in überadditiver Wirkung verstärken.

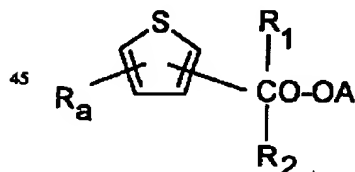
Mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann somit eine deutlich verbesserte Wirksamkeit – gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Einzelsubstanzen und Kombinationen – sowohl bei Asthma als auch bei COPD erwartet werden.

Als  $\beta$ -Mimetika können in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination folgende Wirkstoffe – bevorzugt in Form ihrer Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren – eingesetzt werden:

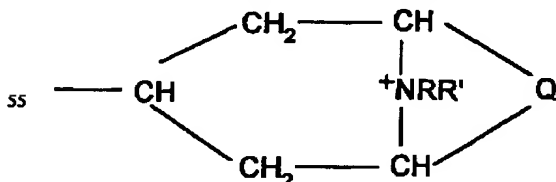
Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tulobuterol, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol oder 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Unter dem Blickwinkel der überadditiven bronchospasmolytischen Wirkung wird insbesondere das Fumarat des Formoterols (abgekürzt mit Formoterol FU) als  $\beta$ -Mimetikum besonders bevorzugt. – Dabei kann der Wirkstoff Formoterol als Stereoisomeren- bzw. Diastereomerenmischung oder in Form der einzelnen Stereoisomere/Diastereomere eingesetzt werden.

Als Anticholinergika eignen sich grundsätzlich alle aus dem Stand der Technik bekannten Anticholinergika – wie z. B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tropiciumchlorid oder Benzilsäure-N- $\beta$ -fluorethyl-nortropinestermethobromid. Bevorzugt werden Ester bi- und tricyclischer Aminoalkohole, wie sie aus der Europäischen Offenlegungsschrift 0 418 716 und der internationalen Patentanmeldung WO 92/16528 bekannt sind und auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird, eingesetzt. Besonders bevorzugt werden Aminoalkohole Formel



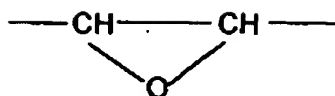
in der A für einen Rest der allgemeinen Formel



steht,  
worin

Q eine der zweibindigen Gruppen

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-,



5

und

R einen gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,  
 R' einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bilden können, und  
 der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht (X),  
 R<sub>1</sub> für einen Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert,  
 Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,  
 R<sub>2</sub> Wasserstoff, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 R<sub>a</sub> für H, F, Cl oder CH<sub>3</sub> steht.

10

Daneben eignen sich Verbindungen der allgemeinen Formel

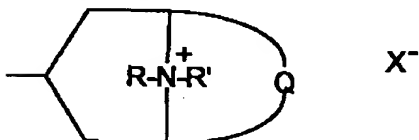
15

A-O-CO-Z

in der

A für die Gruppe

20



25

(II)

30

steht, worin

Q eine der zweibindigen Gruppen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- oder



35

R C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder OH,

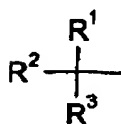
R' C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten,

40

oder R und R' gemeinsam einen C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bilden,

X- für ein Äquivalent eines Anions, und

Z für die Gruppe



45

(III)

50

steht, worin

R<sub>1</sub> H, OH, CH<sub>2</sub>OH,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,

55

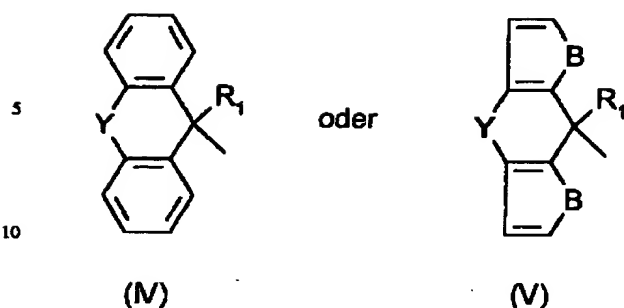
a) Phenyl-, Furyl-, Thienyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Pyridyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-, oder

b) einen gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen phenyl-, phenox-, thienyl-, furyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyl- oder fluorsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeutet,

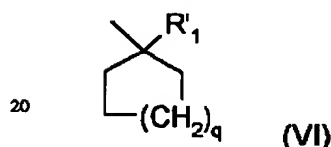
c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel

60

65



15 oder einen Rest der Formel



25 darstellen kann, wobei B S oder CH=CH, R<sub>1</sub> das gleiche wie R<sub>1</sub> und zusätzlich Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -OCH<sub>2</sub>- oder -SCH<sub>2</sub>- und q 1, 2 oder 3 repräsentiert.

Die beschriebenen Wirkstoffe können gegebenenfalls in Form der reinen Stereoisomeren bzw. Enantiomeren, deren Mischung bzw. Racemate eingesetzt werden.

Besonders bevorzugt wird ein Salz des Tiotropiums – insbesondere das Tiotropiumbromid [(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxy-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-bromid Monohydrat – abgekürzt Tio-

30 tropium BR] – als Anticholinergikum eingesetzt.  
Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkompositionen werden vorzugsweise in Form eines Dosieraerosols verabreicht – es ist aber auch jede andere Form der parenteralen oder oralen Applikation möglich. Dabei verkörpert die Anwendung von Dosieraerosolen die bevorzugte Anwendungsform insbesondere bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen

35 oder bei der Behandlung des Asthmas.

Neben der Anwendung in Dosieraerosolen, die auf der Basis von Treibgasen arbeiten, können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen mittels sog. Verneblern appliziert werden, mit denen Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

40 Üblicherweise sind die zur Inhalation bestimmten Arzneistoffe in einer wässrigen oder ethanolischen Lösung gelöst, wobei je nach den Lösungseigenschaften der Wirkstoffe auch Lösungsmittelgemische aus Wasser und Ethanol geeignet sind. Derartige Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO91/14468 und in der internationalen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen PCT/EP96/04351 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern, die auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt sind, werden wirkstoffhaltige

45 Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer bevorzugten Teilchengröße zwischen 1 und 10, bevorzugt zwischen 2 und 5 Mikrometer entstehen.

Als Lösungsmittel für die Arzneimittellzubereitung sind u. a. Gemische geeignet, die beispielsweise Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die 50 Arzneimittellzubereitung Geschmacksstoffe und weitere pharmakologische Hilfsstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole – insbesondere Isopropylalkohol, Glykole – insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Poloxyethylen-Fettsäureester. Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

55 Weitere pharmakologische Hilfsstoffe wie beispielsweise Konservierungsmittel insbesondere Benzalkoniumchlorid, können zugesetzt sein. Die bevorzugte Menge an Konservierungsmittel, insbesondere an Benzalkoniumchlorid liegt zwischen 8 und 12 mg/100 ml Lösung.

Zur Vermeidung von Sprühanomalien können der Wirkstoffkombination Komplexbildner zugesetzt werden. – Geeignete Komplexbildner sind solche die pharmakologisch verträglich sind, insbesondere solche die bereits arzneimittelrechtlich zugelassen sind. Besonders geeignet sind EDTA, Nitrilotriessigsäure, Zitronensäure und Ascorbinsäure wie 60 auch deren Salze. Besonders bevorzugt ist das Dinatriumsalz der Ethylenediamtetraessigsäure.

Der Anteil der gelösten Wirkstoffkombination an der fertigen Arzneimittellzubereitung beträgt zwischen 0,001 und 5% – vorzugsweise zwischen 0,05 bei 30%, insbesondere 0,01- bis 2%. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten 65 therapeutischen Wirkung.

Folgende Zubereitungsform sei als Formulierungsbeispiel angeführt:

Bestandteile	Zusammensetzung in mg/100 ml	
Tiotropium bromid	333.3 mg	
Formoterol Fumarat	333.3 mg	5
Benzalkoniumchlorid	10.0 mg	
EDTA	50.0 mg	
HCl (1 N)	ad pH 3.4	

Daneben können die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen auch in Form eines Pulvers inhaliert werden. Die Herstellung derartiger Darreichungsformen ist aus dem Stand der Technik bekannt. Sie enthalten neben der Wirkstoffkombination entsprechend der vorliegenden Erfindung pharmakologisch unbedenkliche Träger- oder Hilfsstoffe wie z. B. mikrokristalline Lactose. Die zur Inhalation vorgesehene Dosis kann beispielsweise in Kapseln abgefüllt werden und hat z. B. folgende Zusammensetzung:

Formulierungsbestandteil	Menge	
Formoterolfumarat 2 H <sub>2</sub> O	6 µg	
Tiotropiumbromid Hydrat	6 µg	
Lactose Monohydrat	ad 25 mg	20

2. Bronchospasmolytische und kardiovaskuläre Wirkung von Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie deren Kombination nach inhalativer Applikation wässriger Lösung mittels Respimat® an narkotisierten Hunden.

## 2.1 MATERIAL UND METHODE

9 mischrasige Hunde mit einem Körpergewicht von 27 bis 32 kg. Haltung in Einzel- bzw. Sammelboxen, pelletiertes Standardfutter, letzte Fütterung ca. 15 Stunden vor Versuchsbeginn, Tränkwasser ad libitum.

Nach Prämedikation mit 2 mg/kg Morphinhydrochlorid i. m. werden 30 mg/kg Pentobarbital-Natrium (Nembutal®) langsam intravenös injiziert. Die Tiere sind mit 1,0 mg/kg i. v. Suxamethonium relaxiert.

Die Tiere werden nach den Intubationen mittels eines Servo-Ventilators 900 C (Fa. Siemens) mit Raumluft und Sauerstoff (4 : 1) beatmet, Frequenz 15/min., Atemvolumen 6–8 l/min. Für die Registrierung der Atemmechanik wird der Atemfluß mittels Staudruckrohr (Fleisch Nr. 1), das unmittelbar vor dem Orotrachealtubus installiert ist, einem Differenzialdruckaufnehmer und -verstärker DCB-4C bestimmt. Ein Katheter wird in der Trachea und ein zweiter (Ballon-)Katheter im Lungenabschnitt des Oesophagus plaziert. Beide werden verbunden mit einem Differenzialdruckaufnehmer und -verstärker zur Bestimmung des transpulmonalen Druckes. Ein Atemmechanik-Rechner (IFD-Mühlheim) ermittelt aus den registrierten Druckwerten den pulmonalen Widerstand (R). Ein Computerprogramm VAS-1 LA (IFD-Mühlheim) bestimmt daraus:

$$\text{Pulmonaler Widerstand} = \frac{\text{max. transpulmonaler Druck}}{\text{Atemfluß}}$$

Die Registrierung der Herzfrequenz erfolgt über EKG (Extremitätenableitung II) und Kardiotachometer.

Nach einer Aquilibrierungsperiode von 30 min. werden kurzfristige Bronchospasmen durch i. v. Injektion von 10 µg/kg Acetylcholinchlorid erzeugt, die 2–3 × innerhalb eines ca. 10 min. Abstands wiederholt werden. Die Testsubstanzen Tiotropiumbromid, Formoterolfumarat sowie die Kombination beider Substanzen werden als wässrige Lösungen mit dem BINEB-Zerstäuber (Respimat®) verabreicht. Die Applikation der Kombination erfolgt mit den Einzelkomponenten in Abstand von ca. 5 min. Bei dem BINEB-System erfolgt der Auslösemechanismus am Ende der Expirationsphase und die zerstäubte Lösung wird in der folgenden Inspirationsphase per Atempumpe in den Tracheobronchialbaum gedrückt.

### 2.1.1 DOSIERUNGEN

Tiotropium Bromid: 3 und 10 µg/15 µl  
Formoterol Fumarat: 3 und 10 µg/15 µl  
Tiotropium Bromid + Formoterol Fumarat: 3 + 3 µg bzw. 10 + 10 µg/15 µl

Die Tabellen 1–6 zeigen die Ausgangswerte und die Werte nach Substanzbehandlung über die Zeit von 180 min. In den Abb. 1–2 sind die prozentualen Hemmungen der durch ACh-induzierten pulmonalen Widerstandserhöhungen über die Zeit von 180 min. dargestellt.

### 2.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen sowie in den Abbildungen dargestellt. 3 und 10 µg Tiotropium Bromid bzw. Formoterolfumarat hemmen den durch intravenöse Injektion von ACh erhöhten Bronchialwiderstand dosisabgestuft und deutlich. Die maximale bronchospasmolytische Wirkung von Formoterol FU tritt mit beiden Dosierungen rasch ein, die von Tiotropium BR verzögert etwa nach 60 min. Die Wirkdauer von Formoterol FU ist vor allem mit den niedrigen Dosierungen verhältnismäßig kurz, die des Tiotropium BR erwartungsgemäß, bis zum Versuchsende (180 min.), anhaltend.

Mit der Kombination von 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol FU wird eine ausgeprägte, sehr schnell einsetzende Bronchospasmolyse von 90% erzielt, die bis zum Versuchsende nahezu unverändert anhält. Die protektive Wirkung der Kombination übertrifft die der Einzelkomponenten überaus deutlich, aber auch die Summe der Einzeleffekte von 3 µg Tiotropium Bromid und 3 µg Formoterol FU. Sie übertrifft, die Effekte von 10 µg Tiotropium Bromid bzw. 10 µg Formoterol Pumarat (vgl. Abb. 2).

Tiotropium Bromid alleine hat sowohl mit 3 µg als auch mit 10 µg keinerlei Einfluß auf die Herzfrequenz. Formoterol FU steigert sie hingegen dosisabgestuft und vor allem mit der hohen Dosierung maximal um über 90%. Auch am Versuchsende werden noch Werte von über 80% gemessen. Mit den Kombinationen 3 + 3 µg, aber auch 10 + 10 µg Tiotropium Bromid und Formoterol Pumarat sind die Frequenzeffekte deutlich abgeschwächt und liegen unter 30%.

### 2.3 BEURTEILUNG

Mit der Kombination des Anticholinergikums mit dem  $\beta$ -Mimetikum werden gegenüber den Einzelstoffen völlig überraschende Befunde erhoben:

1. der schnelle Wirkungseintritt
2. die lange Wirkungsdauer vor allem aber
3. die überadditive bronchospasmolytische Wirkung und
4. die deutlich geringeren Frequenzanstiege, vor allem mit der hohen Formoteroldosis.

Mit dem Kombinationspräparat kann eine deutlich verbesserte therapeutische Wirksamkeit sowohl bei COPD als auch bei Asthma erwartet werden, verbunden mit dem Vorteil der geringeren kardialen Nebenwirkungen.

### 3. TABELLEN

Tabelle 1: Einfluß von 3 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 2.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	63,00	67,00	64,00	61,0	63,00	67,00	63,00	66,00
	87,50	87,00	84,00	82,00	87,0	81,00	89,00	87,00	87,00
Mittelwert	77,00	75,00	75,50	73,00	74,0	72,00	78,00	75,00	76,50
sem	10,50	12,00	8,50	9,00	13,0	9,00	11,00	12,00	10,50

3 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	-5,26	0,75	-3,76	-8,2	-5,26	0,75	-5,26	-0,75
	87,50	-0,57	-4,00	-6,29	-0,5	-7,43	1,71	-0,57	-0,57
Mittelwert	77,00	-2,92	-1,62	-5,02	-4,4	-6,35	1,23	-2,92	-0,66
sem	10,50	2,35	2,38	1,26	3,8	1,08	0,48	2,35	0,09

Tabelle 2: Einfluß von 10 µg Tiotropium Bromid auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels RespiMAT®, n = 2.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	79,00	75,00	75,00	77,0	79,00	74,00	75,00	70,00
	87,50	96,00	91,00	88,00	89,0	90,00	85,00	83,00	83,00
Mittelwert	77,00	87,50	83,00	81,50	83,0	84,50	79,50	79,00	76,50
sem	10,50	8,50	8,00	6,50	6,0	5,50	5,50	4,00	6,50

10 µg Tiotropium Bromid, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	66,50	18,80	12,78	12,78	15,7	18,80	11,28	12,78	5,26
	87,50	9,71	4,00	0,57	1,7	2,86	-2,86	-5,14	-5,14
Mittelwert	77,00	14,26	8,39	6,68	8,7	10,83	4,21	3,82	0,06
sem	10,50	4,54	4,39	6,11	7,0	7,97	7,07	8,96	5,20

Tabelle 3: Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat, n = 3.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontroll	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	102,00	105,00	129,00	134,0	138,00	134,00	115,00	108,00
	133,00	123,00	140,00	162,00	165,0	159,00	153,00	147,00	140,00
	60,00	67,00	64,00	100,00	95,0	89,00	86,00	88,00	86,00
Mittelwert	95,83	97,33	103,00	130,33	131,3	128,67	124,33	116,67	111,33
sem	21,08	16,33	21,96	17,91	20,2	20,74	19,94	17,05	15,68

3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	7,94	11,11	36,51	41,8	46,03	41,80	21,69	14,29
	133,00	-7,52	5,26	21,80	24,0	19,55	15,04	10,53	5,26
	60,00	11,67	6,67	66,67	54,3	48,33	43,33	46,67	43,33
Mittelwert	95,83	4,03	7,68	41,66	41,4	37,97	33,39	26,30	20,96
sem	21,08	5,87	1,76	13,20	9,9	9,24	9,19	10,68	11,49



Tabelle 4: Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimat®, n = 3.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	116,00	153,00	155,00	157,0	159,00	163,00	176,00	152,00
	133,00	145,00	136,00	191,00	204,0	207,00	210,00	209,00	205,00
	60,00	109,00	146,00	152,00	153,0	150,00	149,00	146,00	141,00
Mittelwert	95,83	123,33	145,00	166,00	171,3	172,00	174,00	177,00	166,00
sem	21,08	11,02	4,93	12,53	16,3	17,69	18,45	18,19	19,76

10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	94,50	22,75	61,90	64,02	66,1	68,25	72,49	86,24	60,85
	133,00	9,02	2,26	43,61	53,3	55,64	57,89	57,14	54,14
	60,00	81,67	143,33	153,33	155,0	150,00	148,33	143,33	135,00
Mittelwert	95,83	37,81	69,16	86,99	91,5	91,30	92,90	95,57	83,33
sem	21,08	22,28	40,89	33,69	31,9	29,58	28,03	25,31	25,91

# DE 199 21 693 A 1

Tabelle 5: Einfluß der Kombination von 3 µg Tiotropium BR + 3 µg Formoterol FU auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respinar®, n = 4.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	110,00	112,00	110,0	110,00	110,00	106,00	106,00
	143,00	153,00	162,00	160,00	158,0	154,00	161,00	146,00	145,00
	95,00	106,00	109,00	111,00	121,0	119,00	108,00	114,00	107,00
	95,50	110,00	117,00	129,00	128,0	130,00	129,00	123,00	123,00
Mittelwert	110,25	119,00	124,50	128,00	129,2	128,25	127,00	122,25	120,25
sem	11,29	11,37	12,63	11,44	10,2	9,51	12,28	8,64	9,12

3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	2,33	4,19	2,3	2,33	2,33	-1,40	-1,40
	143,00	6,99	13,29	11,89	10,4	7,69	12,59	2,10	1,40
	95,00	11,58	14,74	16,84	27,3	25,26	13,68	20,00	12,63
	95,50	15,18	22,51	35,08	34,0	36,13	35,08	28,80	28,80
Mittelwert	110,25	8,32	13,22	17,00	18,5	17,85	15,92	12,37	10,36
sem	11,29	3,37	4,16	6,56	7,3	7,82	6,88	7,21	6,85

Tabelle 6: Einfluß der Kombination von 10 µg Tiotropium Bromid + 10 µg Formoterol Fumarat auf die Herzfrequenz narkotisierter Hunde nach inhalativer Applikation mittels Respimar®, n = 4.

Herzfrequenz (Schläge/min.)									
	K ntrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	107,00	107,00	114,00	117,0	117,00	117,00	116,00	119,00
	143,00	150,00	154,00	171,00	180,0	182,00	181,00	168,00	168,00
	95,00	107,00	107,00	116,00	124,0	127,00	125,00	122,00	126,00
	95,50	116,00	117,00	120,00	127,0	129,00	130,00	120,00	123,00
Mittelwert	110,25	120,00	121,25	130,25	137,0	138,75	138,25	131,50	134,00
sem	11,29	10,22	11,17	13,64	14,4	14,65	14,50	12,23	11,42

10 µg Tiotropium Bomid + 10 µg Formoterol Fumarat, % Änderung									
	Kontrolle	Minuten nach Applikation							
		1	5	10	20	30	60	120	180
	107,50	-0,47	-0,47	6,05	8,84	8,8	8,84	7,91	10,70
	143,00	4,90	7,69	19,58	25,87	27,2	26,57	17,48	17,48
	95,00	12,36	12,36	22,11	30,53	33,6	31,58	28,42	32,63
	95,50	21,47	22,51	25,65	32,98	35,0	36,13	25,65	28,80
Mittelwert	110,25	9,63	10,59	18,35	24,56	26,2	25,78	19,87	22,40
sem	11,29	4,77	4,80	4,29	5,44	6,0	5,97	4,61	5,06

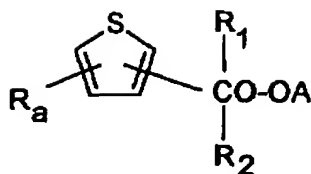
## 4. ABBILDUNGEN

Fig. 1 zeigt den Einfluß von 3 µg Formoterol Fumarat, 3 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde, n = 2-4.

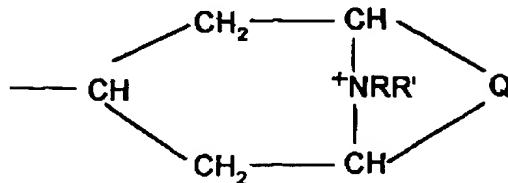
Fig. 2 zeigt den Einfluß von 10 µg Formoterol Fumarat, 10 µg Tiotropium Bromid sowie der Kombination 3 µg Tiotropium Bromid + 3 µg Formoterol Fumarat auf den Bronchialwiderstand narkotisierter Hunde, n = 2-4.

## Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Anticholinergikum und ein  $\beta$ -Mimetikum enthält.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum aus der Gruppe Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Trosipiumchlorid oder Benzilsäure-N- $\beta$ -fluorethylnortropinestermethobromid ausgewählt ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum ein Ester eines Alkohols mit einer Azoniatriacyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-Struktur ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung der nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum folgender allgemeiner Formel entspricht



in der A für einen Rest der allgemeinen Formel

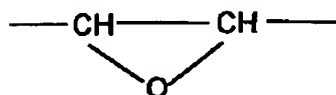


steht,

worin

Q eine der zweibindigen Gruppen

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}=\text{CH}-$ ,



und

R einen gegebenenfalls halogen- oder hydroxysubstituierten  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkylrest,

R' einen  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkylrest bedeutet und R und R' gemeinsam auch einen  $\text{C}_4-\text{C}_6$ -Alkylrest bilden können, und der positiven Ladung des N-Atoms ein Äquivalent eines Anions gegenübersteht (X), R1 für einen Thienyl-, Phenyl-, Furyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest, wobei diese Reste auch methylsubstituiert, Thienyl und Phenyl auch fluor- oder chloresubstituiert sein können,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, OH,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkoxy oder  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,

Ra für H, F, Cl oder  $\text{CH}_3$  steht.

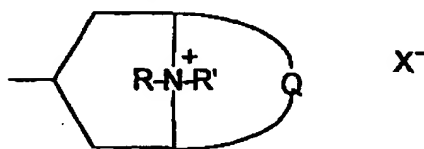
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum durch den Wirkstoff Tiotropium bzw. durch eines seiner Salze verkörpert wird.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung der nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum folgender allgemeiner Formel entspricht

A-O-CO-Z

in der

A für die Gruppe



(II)

steht, worin

Q eine der zweibindigen Gruppen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder



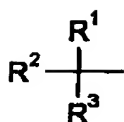
R  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder OH,

R'  $\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl bedeuten,

oder R und R' gemeinsam einen  $\text{C}_4-\text{C}_6$ -Alkylrest bilden,

X<sup>-</sup> für ein Äquivalent eines Anions, und

Z für die Gruppe

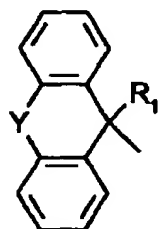


(III)

steht, worin

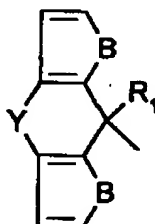
R<sub>1</sub> H, OH, CH<sub>2</sub>OH,R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, die gleich oder verschieden sein können und von denen eines auch H sein kann,

- a) Phenyl-, Furyl-, Thienyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Pyridyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl-, oder
- b) einen gegebenenfalls sauerstoffunterbrochenen aliphatischen Rest mit bis zu 20 C-Atomen, einen phenyl-, phenoxy-, thienyl-, furyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cycloalkyl- oder fluorsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest bedeutet,
- c) die gesamte Gruppe III auch für einen tricyclischen Rest der Formel



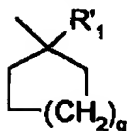
(IV)

oder



(V)

oder einen Rest der Formel



(VI)

darstellen kann, wobei B S oder CH=CH, R<sub>1</sub> das gleiche wie R<sub>1</sub> und zusätzlich Phenyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl oder Methoxyphenyl, Y eine Einfachbindung, ein O- oder S-Atom oder eine der Gruppen -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -OCH<sub>2</sub>- oder -SCH<sub>2</sub>- und q 1, 2 oder 3 repräsentiert.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das  $\beta$ -Mimetikum aus der Gruppe Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfoneterol, Terbutalin, Tulobuterol, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylaminoethanol oder 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol ausgewählt ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das  $\beta$ -Mimetikum Formoterol oder eines seiner Salze verkörpert.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Anwendung zur Inhalation nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Hilfsstoffen und Lösungsmitteln.
10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Anticholinergikum und ein  $\beta$ -Mimetikum und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe nach an sich bekannten Methoden mischt und konfektioniert.
11. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma oder COPD.

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

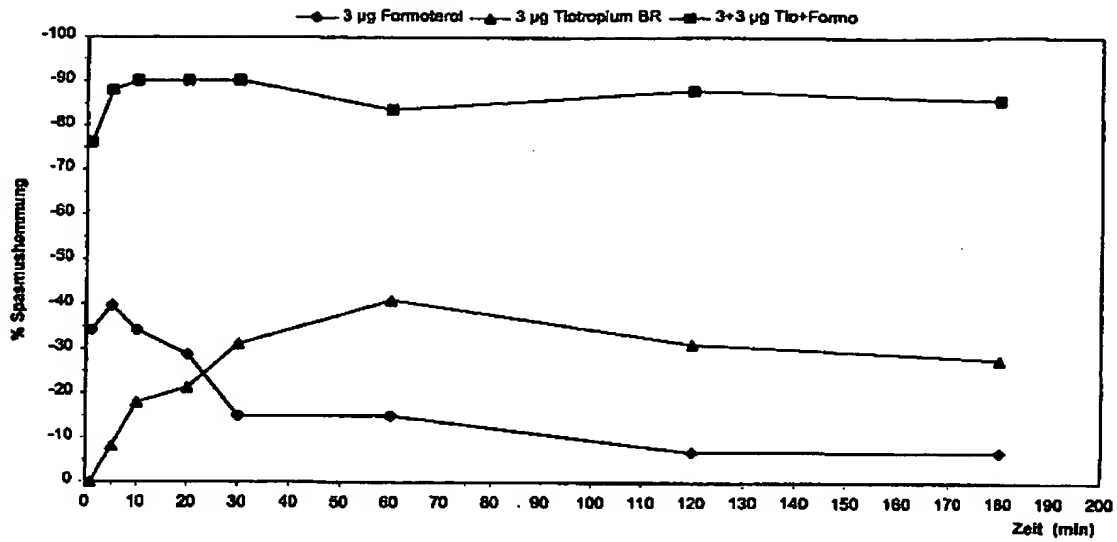


Fig. 1

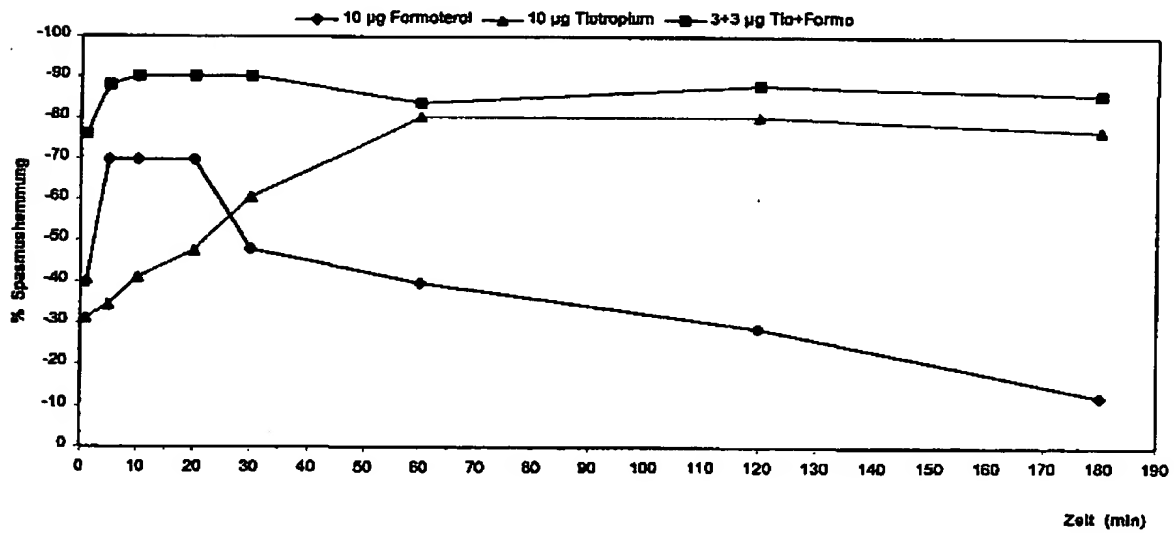


Fig. 2